

点眼剤に関する研究

著者	針生 アイ
号	602
発行年	1969
URL	http://hdl.handle.net/10097/18808

氏 名 (本 籍)	はり 針 生 ア イ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 6 0 2 号
学位授与年月日	昭和 4 4 和 1 2 月 1 0 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 3 5 年 3 月 岩手医科大学卒業
学位論文題目	点眼剤に関する研究

(主 査)

論文審査委員 教授 桐 沢 長 徳 教授 橋 本 虎 六
教授 小 沢 光

論文内容要旨

最近の点眼剤は多数の新薬とその合剤とから成るものが多いが、点眼剤に要求せられている安定性、無菌性、適当なる滲透圧およびpH等の条件を満たすことは合剤のお互の性質によつて影響されるので極めて困難である。これを各種の薬剤について系統的に研究した報告は極めて少ない。著者は最近の点眼薬の改良とその諸条件に関する研究を行い、2～3の新知見を得たので報告する。第1報、細菌および真菌による点眼剤の汚染実験：眼科領域において日常の臨床にもちいられている各種の点眼液についてその汚染状態または汚染防止について、細菌、真菌をもちいて実験を行つた。実験は大別して3段階にわけた。1) 放置せる点眼液の汚染状態に関する実験として点眼液を室内に放置して経時的に細菌の発生を俟したが、空气中に多い枯草菌、酵母菌が多く検出された。実験に供した点眼液18種中、防腐剤を添加していないもの8種、添加したもの10種のうち、細菌に汚染されたものは防腐剤未添加群では放置1週間後に1、2週間後に4、3週間後に2、4週間後に4種であるが、防腐剤添加群ではクロロブタノールを添加してある塩酸リドカインにおいてのみ2週間後、3週間後にそれぞれ枯草菌が検出された。2) 細菌混入の汚染実験では無菌の点眼液に葡萄球菌、大腸菌、緑膿菌を混入し時間を追つて点眼液中の菌数をしらべた。防腐剤を添加してある点眼液は塩化ベンザルコニウム(1:5000)、チメロサル(1:10000)、硝酸フエニール水銀(1:100000)、を添加することにより葡萄球菌、大腸菌、緑膿菌の汚染を防ぐことが出来たが、クロロブタノールの添加ではいずれの菌の汚染も防止できなかった。3) 真菌による汚染実験では*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Penicillium expansum*を各点眼液に混入しその発育状態を観察した。実験に供した5株の真菌すべてに抗菌力を示す防腐剤は有機水銀剤のチメロサル、硝酸フエニール水銀のみであつた。細菌に対して強い殺菌力を示す塩化ベンザルコニウムも真菌に対してはその効果が少ない。またホウ酸およびリン酸緩衝液を用いた点眼液は緩衝液を用いていない点眼液よりも真菌が発育しやすく、従つて緩衝液を用いた場合は配合可能な防腐剤を添加しないと汚染され易くなる。第2報、螢光顕微鏡による薬物の眼内移行の観察：螢光を発する2～3の薬剤を点眼し、眼内組織にどのように移行するかを観察した。薬剤を点眼後時間を追つて眼球を摘出、凍結切片を作成し、螢光顕微鏡にて観察した。組織内移行量を化学的に定量し、また、アイソトープを用いて追跡した実験は当教室でも従来多数行つたが、本法は薬剤が拡散せずに組織内の移動を直接観察し得る為、点眼による眼内組織汚染が比較的追跡しうる利点がある。Fluores-

cein Sodium の点眼では点眼5分後には結膜，角膜上皮および実質まで浸透するが内皮までは達せず，点眼30分後には角膜全層に達し，前房に至り虹彩まで浸透する。しかし，虹彩根部より後方の網脈絡膜および水晶体には認められなかった。テトラサイクリン系抗生物質の Oxytetracycline および Doxycycline をそれぞれ点眼し比較観察した。Oxytetracycline では 10 mg/ml 濃度の点眼では結膜には浸透しているが，角膜および他の組織には浸透しない。 100 mg/ml 濃度の点眼でも角膜には上皮の一部に移行するのみであるが，角膜上皮を損傷すれば容易に角膜を透過し，前房内より更に虹彩まで達するのがみられた。Doxycycline では 5 mg/ml 濃度の点眼で結膜および角膜上皮に多くとりこまれ， 30 mg/ml 濃度の点眼では前房より更に虹彩まで浸透するのがみられた。すなわち脂溶性である Doxycycline は濃度のうすい 5 mg/ml の点眼においても角膜上皮に多くとりこまれるが，他方，水溶性である Oxytetracycline は角膜上皮にも浸透しがたく，上皮を損傷してはじめて前房内に達した。次に Lysozyme に Fluorescein isothiocyanate をラベルし，これを同様に点眼したが角膜には浸透せず，角膜を損傷してはじめて損傷部位より角膜実質内に浸透するのがみられた。第3報，酵素点眼剤：酵素点眼剤についてはまだ殆ど研究されていない。これは酵素は点眼剤として用いる条件が極めて厳しく，その作用機序も未解の部分が多いためである。著者はその安定性について検討を加え，酵素を併用した場合，点眼剤の眼内移行量に変化がみられるか否かを，抗生物質溶液を指示薬として，その前房内移行量を測定した。Lysozyme は比較的安定で各種点眼剤と併用しても活性値の低下をみず抗生物質では Josamycin, Cephalothin により活性の低下をみた。Hyaluronidase では塩酸ピロカルピン，エゼリン，塩酸エピレナミン，硫酸アトロピンを作用させた場合と，抗生物質では Erythromycin, Josamycin, Doxycycline で酵素の活性低下をみた。酵素剤の抗生物質の眼内移行におよぼす影響は Lysozyme においてみられ Erythromycin, Cephalothin, Lincomycin では Lysozyme との併用点眼により点眼15～30分後に明らかに前房内移行量の増加をみた。しかし Hyaluronidase では実験に供した抗生物質のいずれも前房内移行量の影響はみられない。Lysozyme が抗生物質の抗菌力に影響を与えるかを *in vitro* で検討を加えたが影響せぬことが確かめられたので，前実験による抗生物質の眼内移行の増加は Lysozyme による角膜のムコ多糖類の分解が一因をなすものならんと推論した。

審 査 結 果 の 要 旨

最近の点眼剤は多数の新薬とその合剤とから成るものが多いが、点眼剤に要求せられている安定性、無菌性、適当な滲透圧、pH等の必要な諸条件を満足にみたすことは合剤の性質によつて相互に影響されるので極めて困難である。これら、最近の点眼剤の諸性質について系統的に研究した報告は極めて少ない。著者はこれら最近の点眼剤の諸性状に関する検討を行つたので報告する。

第1報、細菌および真菌による点眼剤の汚染実験：日常の臨床にもしられている各種の点眼液について、細菌、真菌をもちいて次の実験を行つた。1) 点眼液の汚染状態に関する実験として、点眼液を室内に放置して経時的に細菌の発生を検したが、空気中に多い枯草菌、酵母菌が多く検出された。実験に供した点眼液18種中、防腐剤を添加していないもの8種、添加したもの10種のうち、防腐剤不添加群では放置1週間後に1、2週間後に4、3週間後に2、4週間後に4種に検出されたが、防腐剤添加群ではクロロブタノール系の塩化ベンザルコニウムにおいてのみ2週間後に枯草菌が検出された。2) 無菌の点眼液に葡萄球菌、大腸菌、緑膿菌を混入し、経時的に点眼液中の菌数をしらべた。防腐剤添加群では塩化ベンザルコニウム、チメロサル、硝酸フェニール水銀により汚染を防ぐことが出来たが、クロロブタノールではいずれの菌の汚染も防止できなかった。3) 真菌による汚染実験では *Aspergillus fumigatus*, *Candida Albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Penicillium expansum* を各点眼液に混入しその発育状態を観察した。実験に供した5株の真菌のすべてに対して抗菌力を示す防腐剤は有機水銀剤のチメロサル、硝酸フェニール水銀のみであつた。細菌に対して強い殺菌力を示す塩化ベンザルコニウムも真菌に対してはその効果が少ない。また、緩衝液を用いた点眼液は用いない点眼液よりも真菌が発育しやすく、従つて緩衝液を用いた場合は適当な防腐剤を添加しないと汚染されやすくなる。

第2報、螢光顕微鏡による点眼剤の眼内移行の観察：螢光を発する2~3の薬剤を点眼し、眼内組織に薬剤がどのように移行するかを経時的に凍結切片により観察した。組織内移行量を化学的定量やアイソトープを用いて追跡する実験と共に、本法は薬剤の組織内移行を直接観察し得る利点がある。Fluorescein sodium の点眼では、点眼5分後には結膜、角膜上皮および実質にまで滲透するが内皮までは達せず、点眼後30分には角膜全層に達し、前房に至り、虹彩まで滲透するのが見られた。しかし、虹彩根部より後方の網脈絡膜および水晶体には認められなかつた。

Qxytetracycline, および Doxycycline をそれぞれ点眼し比較観察すると Qxytetracycline は 10mg/ml の濃度では結膜のみで、角膜および他の組織には浸透しない。 100mg/ml 濃度でも角膜上皮の一部に移行するのみであるが、角膜上皮を損傷すれば容易に角膜を透過し、前房内により虹彩まで達するのがみられた。Doxycycline では 5mg/ml 濃度の点眼で結膜および角膜上皮に多くとりこまれ、 30mg/ml 濃度の点眼では虹彩まで透するのがみられた。すなわち脂溶性である Doxycycline は低濃度のものでも角膜上皮に多くとりこまれるが、他方、水溶性の Qxytetracycline は角膜上皮にも浸透しがたい。次に

Lysosome に Fluorescein isothiocyanate をラベルし、これを同様に点眼したが、角膜には浸透せず、角膜を損傷してはじめて損傷部位より角膜実質内に浸透するのがみられた。

第3報、酵素点眼剤：酵素点眼剤については未だ殆んど研究されていない。これは酵素は点眼剤として用いる条件が極めて厳しく、その作用機序も未解の部分が多いためである。著者は予めその安定性について検討を加え、更に酵素を併用した場合、点眼剤の眼内移行量に変化がみられるか否かを、抗生物質を指示薬として測定した。Lysosome は比較的安定で各種点眼剤と併用しても活性値の低下をみず、抗生物質では Josamycin, Cephalothin により活性の低下をみた。Hyaluronidase では塩酸エピレナミン、塩酸ピロカルピン、エゼリン、硫酸アトロピン、抗生物質では Erythromycin, Josamycin, Doxycycline で酵素の活性低下をみた。酵素剤の抗生物質の眼内移行におよぼす影響は Lysosome においてみられ、Erythromycin, Cephalothin, Lincomycin では Lysosome との併用点眼により点眼15~30分後に著らに前房内移行量の増加をみた。

以上の如く、本論文は点眼剤の有すべき基礎条件を検討して2~3の新知見を加えたので学位に値するものと認める。